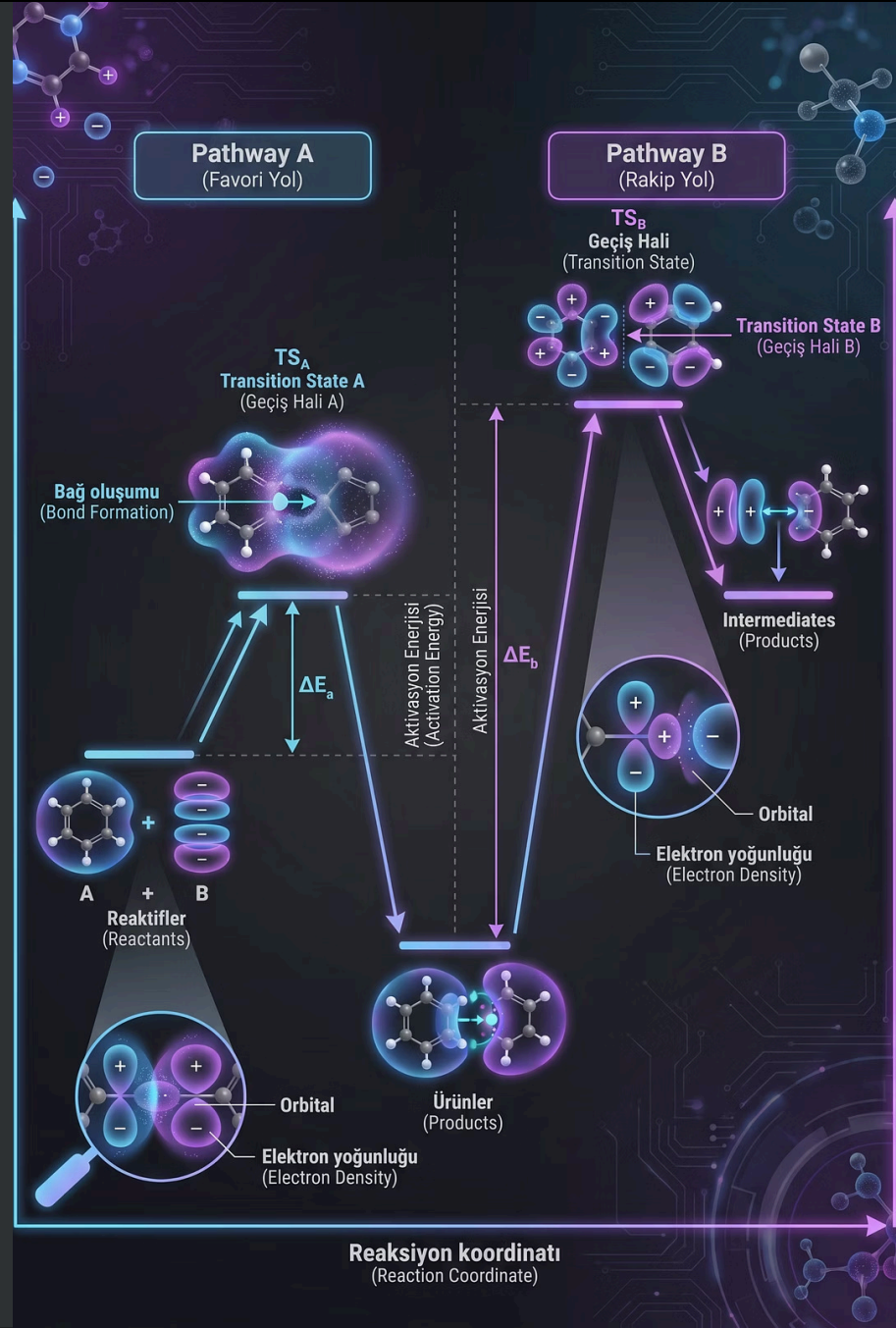
SN / E Rekabeti: Moleküler Düzeyde Hassas Bir Denge

Yer Değiştirme ve Eliminasyon Tepkimelerinin Mekanistik, Termodinamik ve Farmasötik Boyutları

DERS SUNUMU | TERADİGMA



Neden Bu Konu?

Bir alkil halojenür ile nükleofil/baz karşılaştığında, iki paralel süreç rekabete girer: yeni bağ kurarak yer değiştirme (SN) ya da parçalanarak çift bağ oluşturma (E).

Enerji Bariyerleri

Bu iki yolun enerji bariyerleri birbirine son derece yakındır

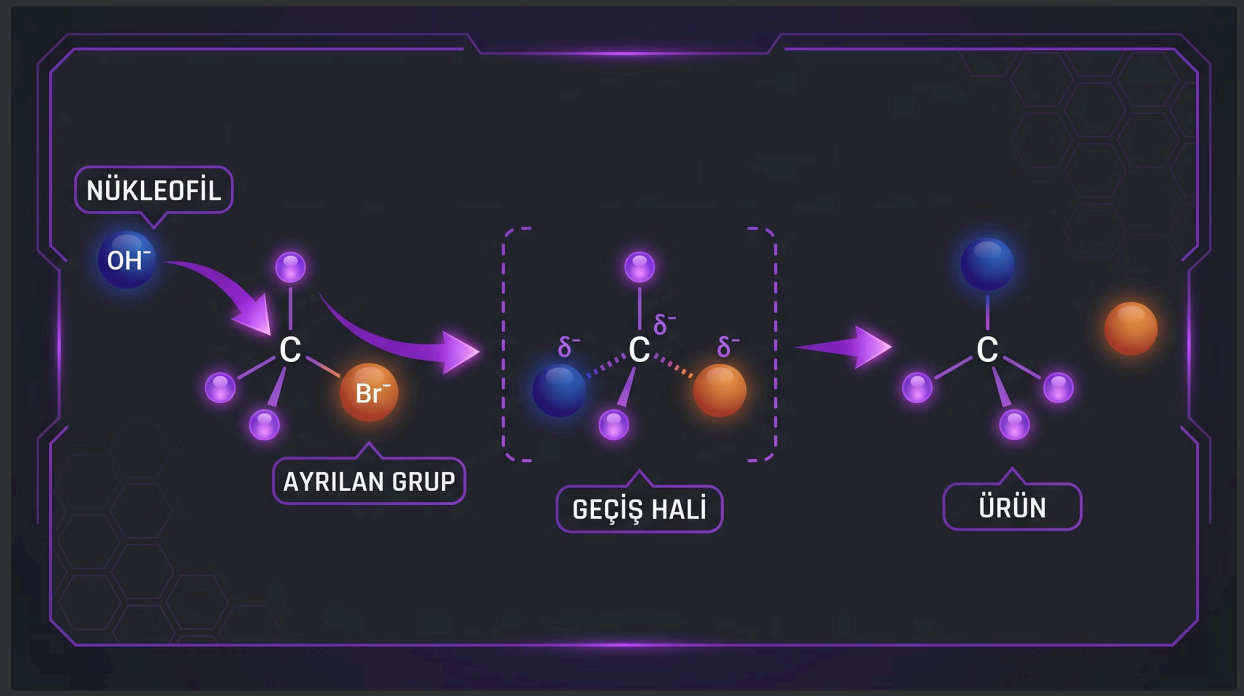
Dört Fizikokimyasal Parametre

Hangi yolun baskın çıkacağı dört parametreye tabi kılınmıştır: substrat, baz/nükleofil, çözücü, sıcaklık

Aynı Hammadde, Farklı Sonuç

Aynı hammaddeden hem zararlı yan ürün hem de milyarlarca insana şifa verecek ilaç molekülü üretilebilir

SN2: Bimoleküler Konsertif Yer Değiştirme



1 Geometrik Zorunluluk

Nükleofilin, ayrılan grubun tam karşı yönünden (back-side) yaklaşması geometrik bir zorunluluk olarak belirlenmiştir

2 Pentakoordine Geçiş Hali

Geçiş halinde karbon atomu geçici olarak pentakoordine yapıya ulaşır

3 Sterik Engel Belirleyicidir

Sterik engel belirleyicidir: metil ve birincil substratlarda bu yol açıktır, üçüncül yapılarda kapanır

SN1: Ünimoleküler Aşamalı Yer Değiştirme

1

1. Basamak: Karbokasyon Oluşumu

Ayrılan grup ayrılır; düzlemsel geometrili, pozitif yüklü bir karbokasyon ara ürünü oluşur

2

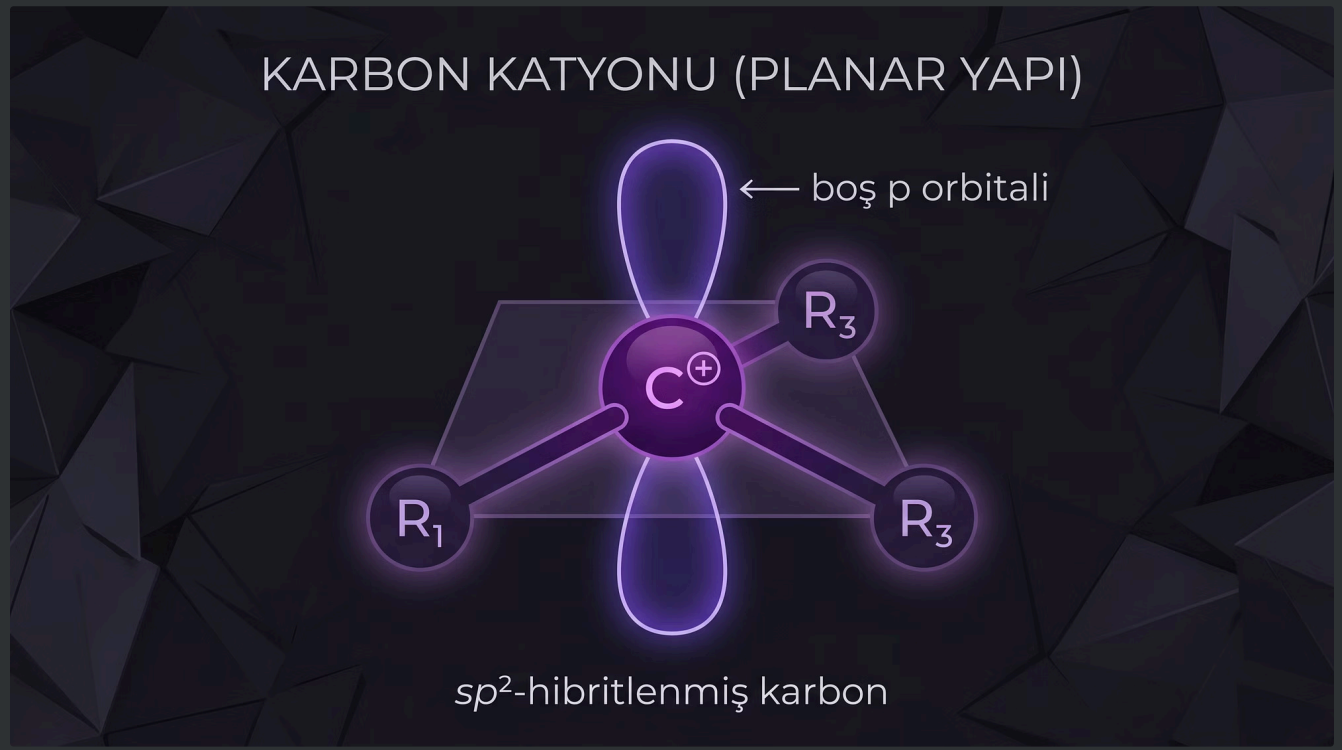
2. Basamak: Nükleofilik Saldırı

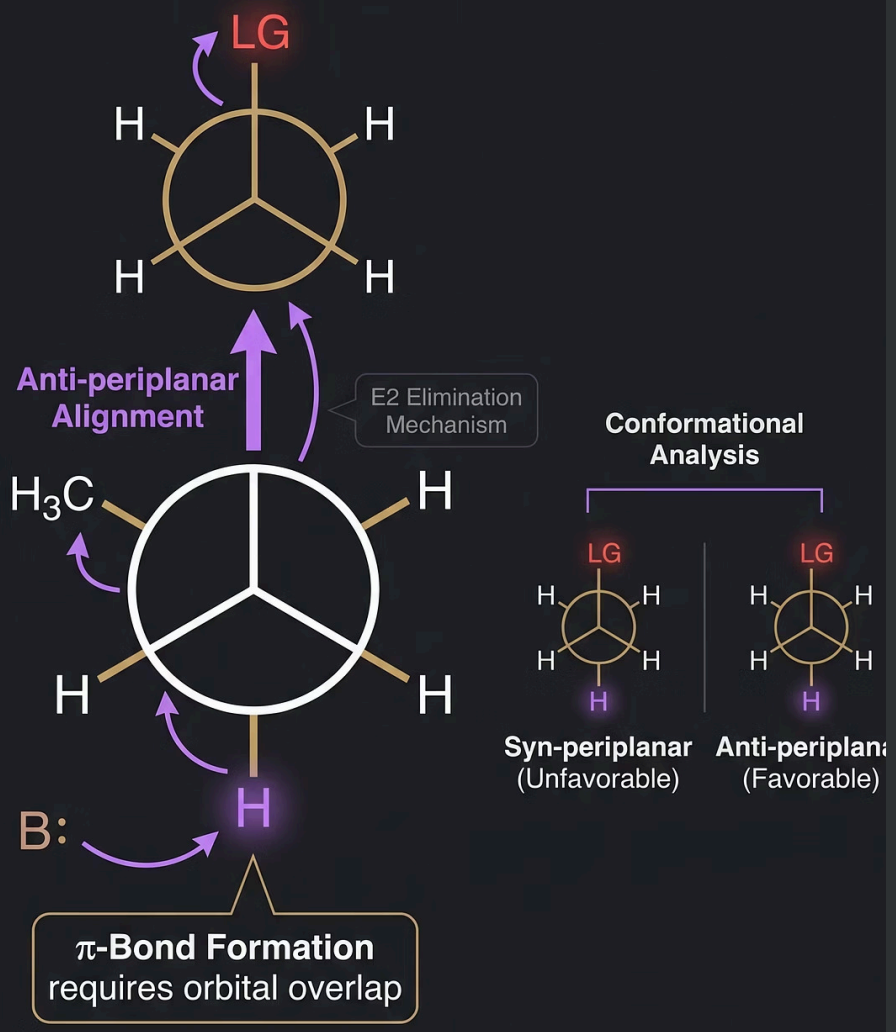
Nükleofil her iki yüzden yaklaşabildiğinden stereoselektivite azalır

Karbokasyon Kararlılık Sıralaması

Üçüncül > İkincil > Birincil

Bu sıralama, SN1 mekanizmasının işlerliğini doğrudan belirler. Karbokasyon kararlılığı şarttır.





E2: Bimoleküler Konsertif Eliminasyon

Eş Zamanlı Süreç

Bazın beta-konumdaki hidrojeni koparmasıyla eş zamanlı olarak ayrılan grup uzaklaşır ve pi bağı oluşur

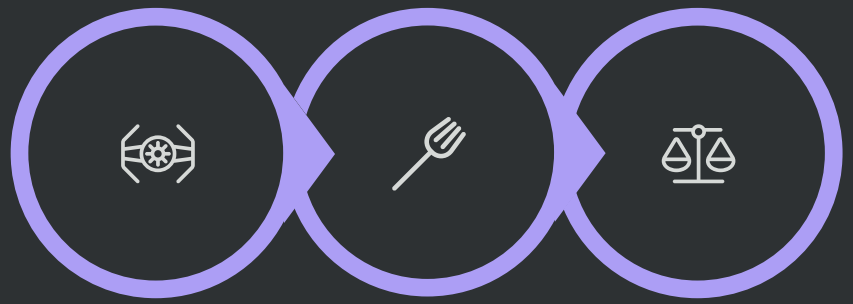
Anti-Periplanar Zorunluluk

Geometrik zorunluluk: koparılacak proton ile ayrılan grup **anti-periplanar** konumda olmalıdır

Düzene Tabi Kılınmış Madde

Trilyonlarca molekülün bu geometrik kurala uymasının iradi bir eylemle açıklanamayacağı açıktır; madde, bu düzene tabi kılınmış durumdadır

E1: Ünimoleküler Eliminasyon



E1 mekanizması, SN1 ile ortak ilk basamağı paylaşır: karbokasyon oluşumu.

Ortak İlk Basamak

SN1 ile ortak ilk basamağı paylaşır: karbokasyon oluşumu

Yol Ayrımı

Karbokasyon oluştuktan sonra, ortamdaki türlerin bazik/nükleofilik karakteri ve sıcaklık, yol ayrımını belirler

Sıcaklık Etkisi

Yüksek sıcaklık E1 lehine, nükleofilik ortam SN1 lehine sonuç verir

Aktivasyon Gerinim Modeli (ASM)

Aktivasyon bariyeri iki bileşenin toplamı olarak analiz edilir: reaktanların reaksiyon geometrisine gelmek için uğradığı deformasyon enerjisi (gerinim) ve reaktanlar arasında kurulan etkileşim enerjisi.

SN2 Gerinim Profili

Düşük gerinim; yalnızca C-X bağı uzar; orta düzey etkileşim

E2 Gerinim Profili

Yüksek gerinim; C-H ve C-X bağları kopar, yapı düzleşir; güçlü etkileşim

ASM ile F^- ve PH_2^- Karşılaştırması

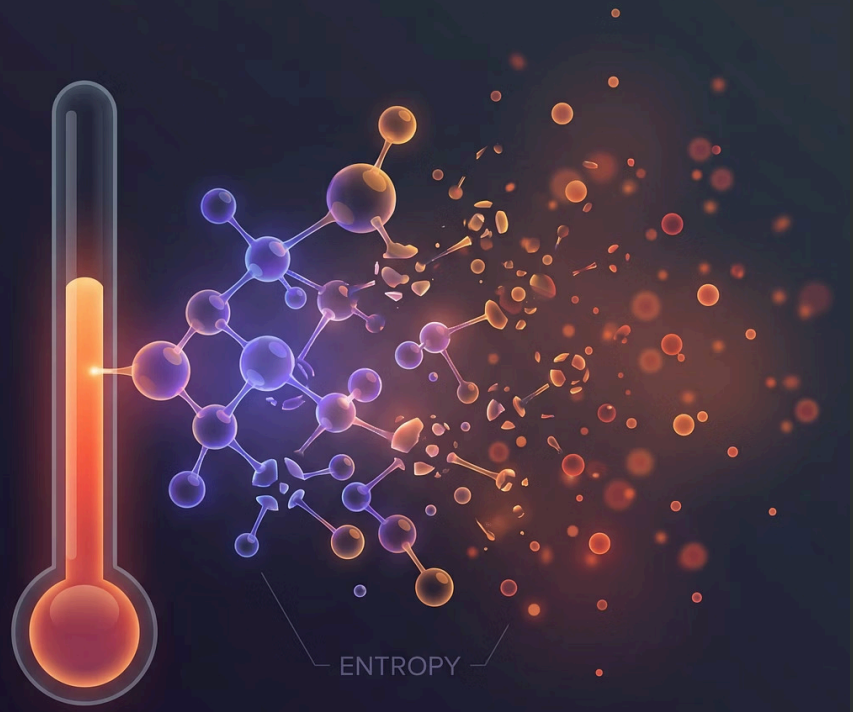
Bickelhaupt ve ekibinin çalışmaları (2021), E2 yolunun SN2'ye kıyasla substratta daha fazla yapısal bozulma gerektirdiğini ortaya koymuştur.

F^- (Güçlü Baz)

F^- gibi güçlü bir baz, protonla o denli güçlü bir etkileşim kurar ki yüksek deformasyon maliyetini karşılar ve E2 bariyerini SN2'nin altına çeker

PH_2^- (Zayıf Baz)

Daha zayıf bir baz olan PH_2^- bu maliyeti karşılayamaz; daha az gerinim gerektiren SN2 yoluna sevk edilir



Sıcaklık ve Entropi: Eliminasyona Açılan Kapı

Eliminasyon tepkimesinde bir molekülden iki veya üç parça oluşur; bu, sistemin entropisini artırır.

Gibbs Denklemi

Gibbs denklemine göre ($\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$), sıcaklık arttıkça $-T \cdot \Delta S$ terimi baskınlaşır

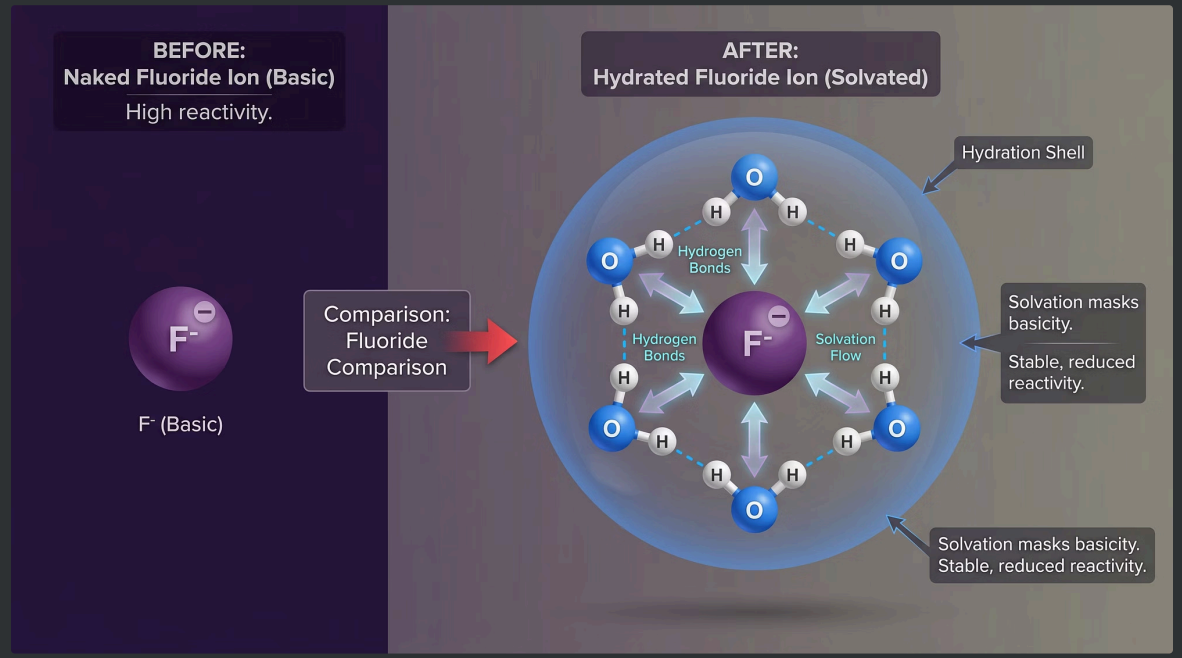
Kontrolsüz Ortam

Madde, kontrolsüz ve yüksek ısılı ortamda bırakıldığında parçalanma ve basit yapı oluşturma yönünde davranış sergiler

Karmaşık Yapının Korunması

Karmaşık yapının korunması ise düşük sıcaklık ve kontrollü şartları zorunlu kılar

Çözücü ve Mikrosolvasyon Etkisi



⚠ **Kritik Bulgu:** Tek bir su molekülü bile reaksiyon mekanizmasını kökten değiştirebilir.

→ Gaz Fazında F^-

Gaz fazında E2 yolunu izleyen F^-, tek bir su molekülüyle etkileşime girdiğinde ($F^-{\cdot}H_2O$) bazlığı maskelenir

→ Solvatize F^-

Nükleofilik karakteri öne çıkar ve SN2 yoluna yönlendirilir

→ Çözücünün Rolü

Çözücü, reaktifleri solvate eden aktif bir unsur olarak reaksiyon seçiciliğini modüle eder

Baz/Nükleofil – Çözücü – Mekanizma İlişkisi

Baz/Nükleofil	Ortam	Baskın Mekanizma	Fiziksel Sebep
F^- (çıplak)	Gaz fazı	E2	Yüksek bazlık, protona güçlü ilgi
F^- (solvatize)	Sulu çözelti	SN2	H-bağları bazlığı düşürür
OH^-	Alkol (EtOH)	E2	Güçlü baz, sterik engel yoksa eliminasyon
I^-	Aprotik (aseton)	SN2	Yüksek polarilenebilirlik, zayıf bazlık

Farmasötik Sentezde SN/E Rekabeti

İlaç sentezinde oluşan eliminasyon yan ürünleri iki ciddi sorun doğurur: verimi düşürür ve saflaştırma maliyetlerini artırır.

Ayrıştırma Güçlüğü

Eliminasyon ürünleri genellikle ana maddeyle benzer fiziksel özellikler taşıdığından ayrıştırılması güçtür

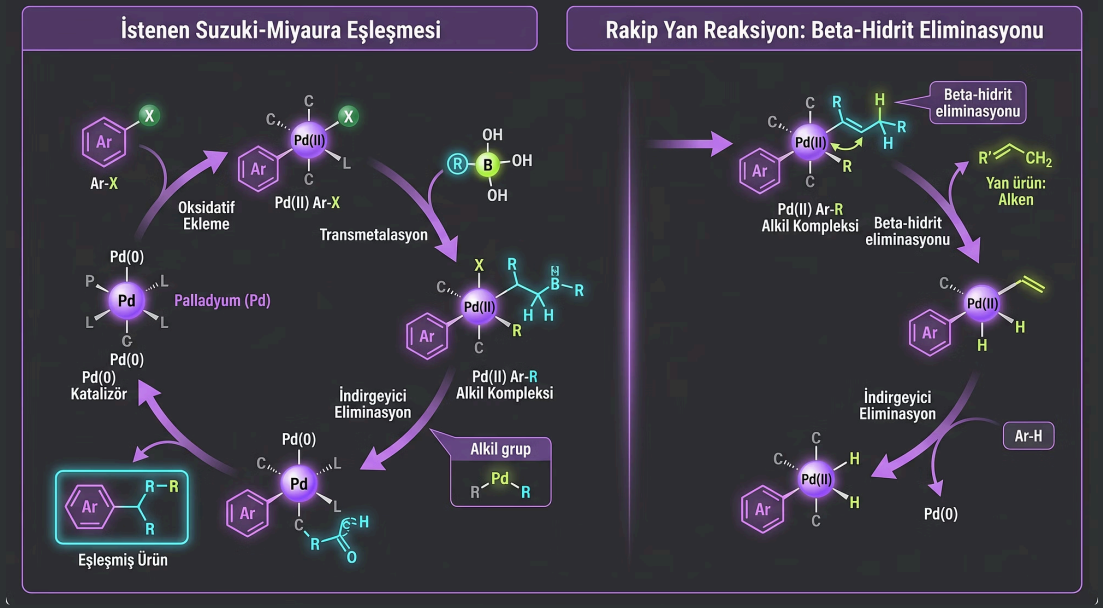
Terapötik Etkinlik

Bu rekabetin hassas biçimde yönetilmesi, terapötik etkinliği doğrudan etkiler

Somut Örnekler

Sotorasib ve Mavacamten sentezleri bu yönetimin somut örneklerini sunmaktadır

Sotorasib Sentezinde Beta-Hidrür Eliminasyonu Sorunu



KRAS G12C inhibitörü Sotorasib, yapısında eksenel kiralite barındırır; sentezindeki Suzuki-Miyaura çapraz bağlanma basamağı kritiktir.

Beta-Hidrür Eliminasyonu Sorunu

Paladyuma bağlı alkil grubunun beta-hidrür eliminasyonu vermesi, istenmeyen alken yan ürünü oluşturur ve kiral merkezi bozar

HTE Optimizasyonu

Amgen bilim insanları yüksek verimli tarama (HTE) yöntemleriyle koşulları optimize etmiştir

Sotorasib: Eliminasyonun Bastırılması

Sterik Doygunluk

Elektronca zengin ve hacimli fosfin ligandları tasarlanarak metal merkezi sterik olarak doyurulmuştur; beta-hidrür eliminasyonu için gerekli sin-koplanar geometrinin oluşması engellenmiştir

İnce Ayar

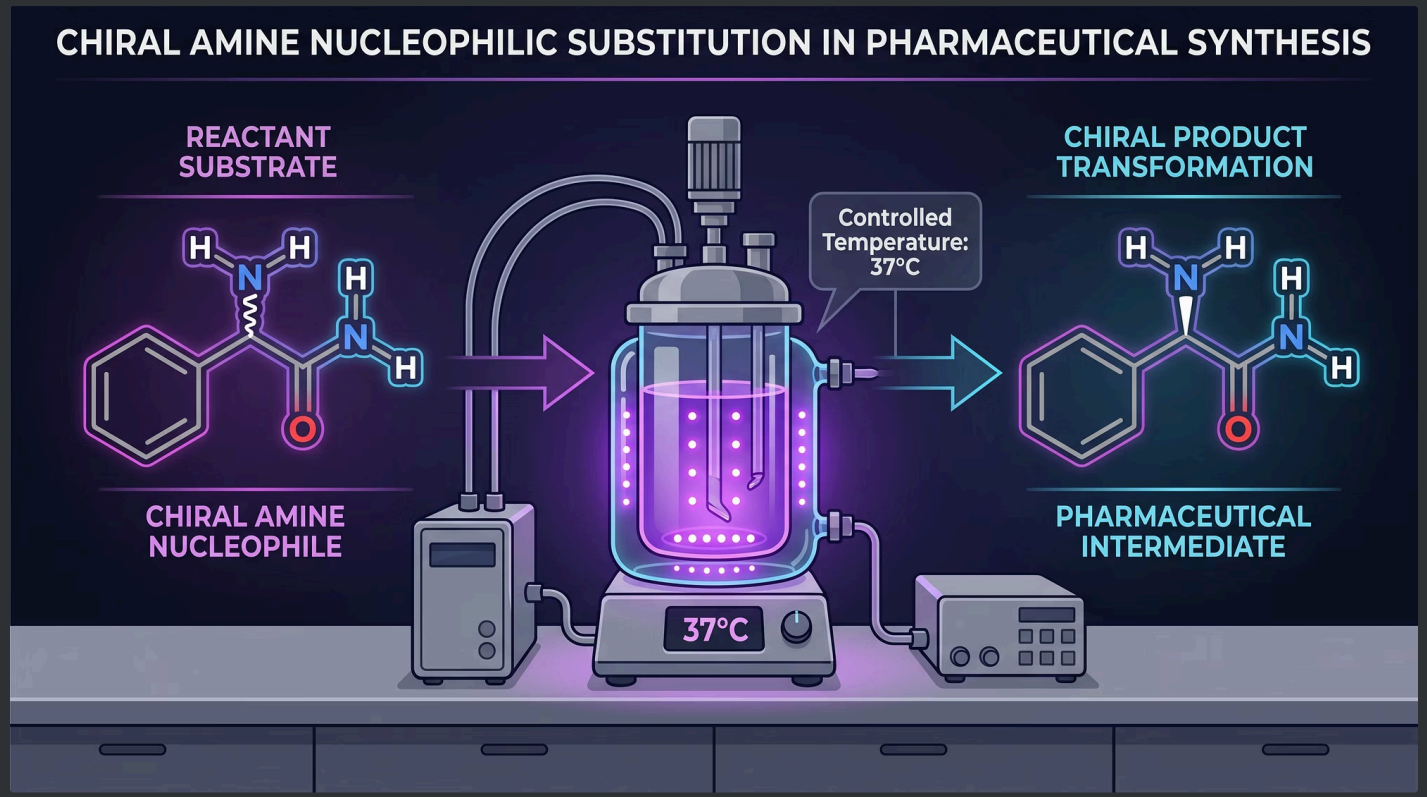
İnorganik bazın türü (potasyum fosfat yerine sezyum karbonat türevleri) ve çözücü sistemi, eliminasyonu bastırıp C-C bağ oluşumunu (redüktif eliminasyon) teşvik edecek şekilde ince ayara tabi tutulmuştur

Sonuç

%99.95 enantiomerik saflıkta ürün

Başarı: %99.95 enantiomerik saflık — ligand tasarımı, baz seçimi ve çözücü optimizasyonunun ortak ürünü

Mavacamten Sentezinde Safsızlık Yönetimi



Hipertrofik kardiyomiyopati ilacı Mavacamten'in sentezi, kiral bir aminin nükleofilik yer değiştirmesini içerir.

Sorun: Eliminasyon Safsızlıkları

Alkilleyici ajanın veya bazın aşırı aktif olması, substrat üzerinde eliminasyon tepkimelerini tetikler ve organik safsızlıklar oluşturur

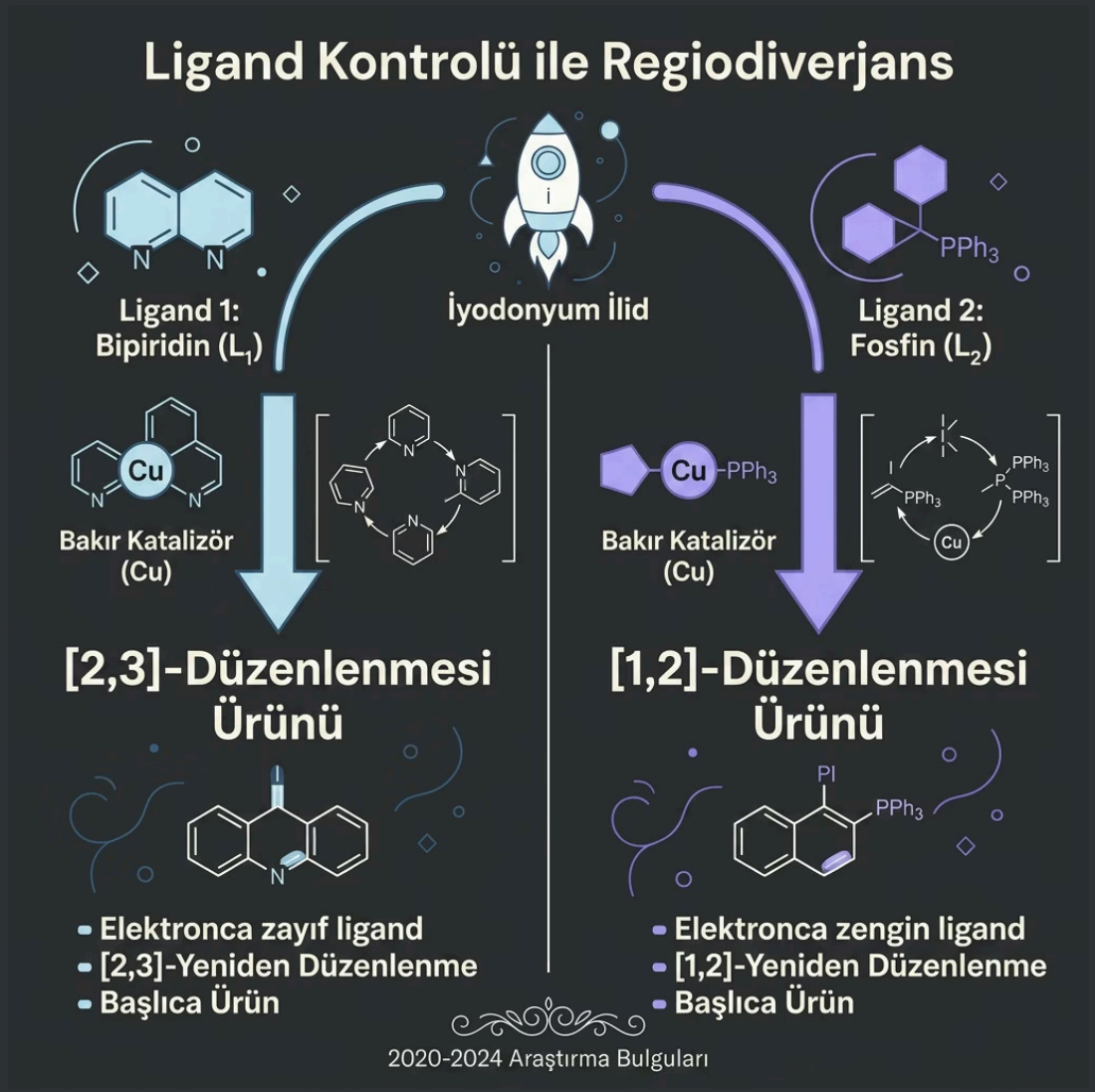
Proses Çözümü

Reaksiyon sıcaklığının düşürülmesi (kinetik kontrol) ve bazın yavaş eklenmesi (kontrollü konsantrasyon)

Çözücü Polaritesi Ayarı

Çözücü polaritesinin ayarlanmasıyla geçiş halinin enerjisi modüle edilerek sübstitüsyonun aktivasyon enerjisi düşürülmüş, eliminasyonun daha yüksek enerjili geçiş halinden kaçınılmıştır

Ligand Kontrolüyle Regiodiverjans



2020-2024 yılları arasındaki çalışmalar, aynı substrattan yalnızca katalizör ligandını değiştirerek tamamen farklı ürünler elde edildiğini göstermiştir.

İyodonyum ylidlerin düzenlenme tepkimelerinde bakır katalizörüne bağlanan ligandın (bipiridin ya da fosfin) elektronik özellikleri, reaksiyonun [2,3]- veya [1,2]-yeniden düzenlenme yolunu izlemesini belirler

Maddenin kendi başına bir tercihi olmadığı, dışarıdan uygulanan yönlendirici etki olmaksızın bu seçiciliğin ortaya çıkmayacağı açıkça görülmektedir.

Dilin Tashihi: Maddeye Failiyet Atfetme Yanılgısı

Bilimsel anlatımlarda yaygın olan "nükleofil saldırır", "baz tercih eder" gibi ifadeler maddeye iradi bir eylem atfeder.

Yanılgılı İfade

"Baz protonu koparmayı tercih eder" — Bu ifade maddeye irade atfeder

Doğru İfade

"Bazın yüksek elektron yoğunluğu ile proton arasında kurulan etkileşim, termodinamik şartlar elverdiğinde proton transferini netice verir"

Bir klorür iyonunun karbon atomuna yönelmesi, bir arzu değil; elektrostatik kuvvet kanunları gereği negatif yük yoğunluğunun pozitif merkeze doğru çekilmesidir. Moleküller reaksiyonun faili değil, o reaksiyonun gerçekleşmesi için gerekli şartları taşıyan görevli unsurlardır.

Hammadde ile Sanat Arasındaki Fark

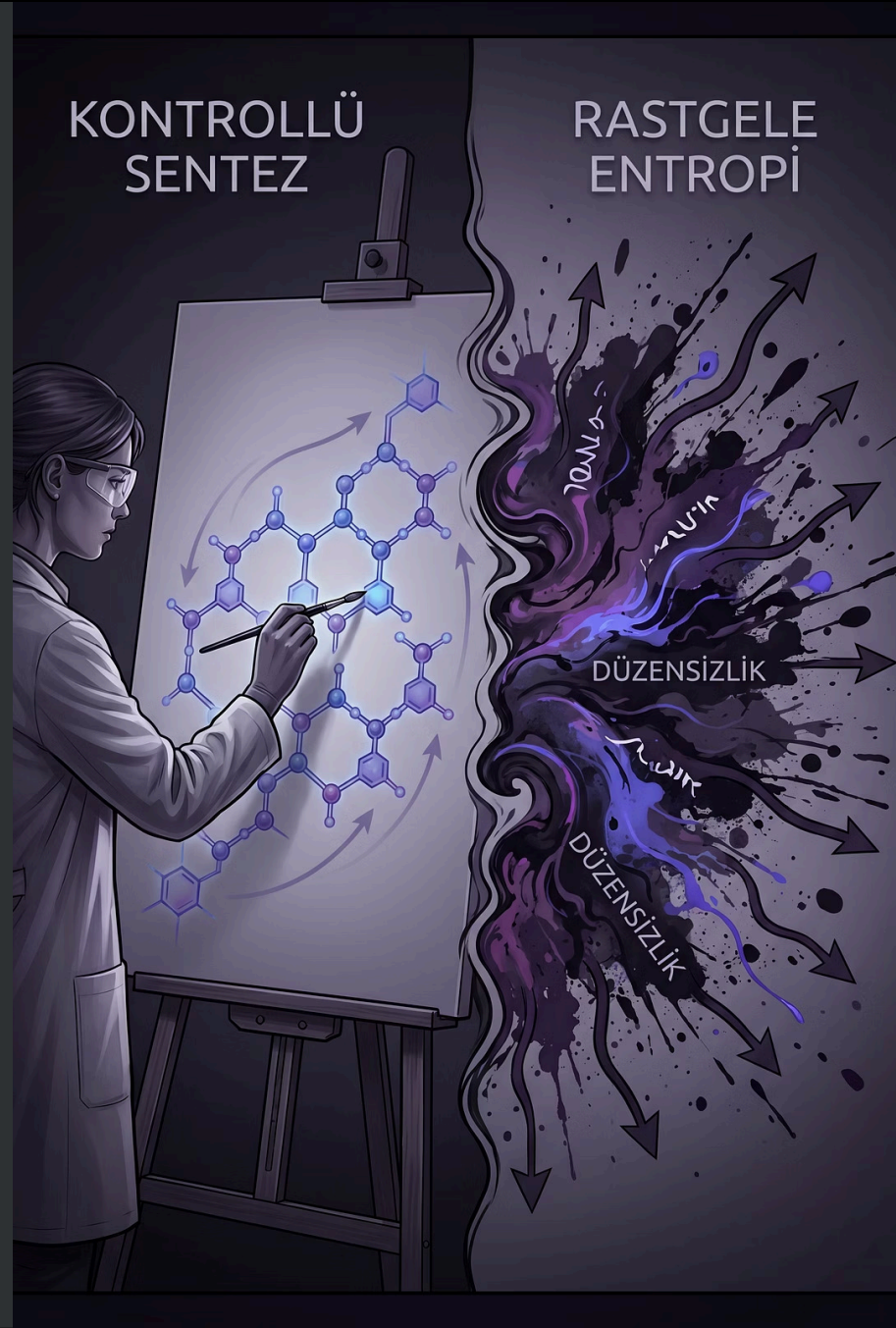
Hammadde

Karbon, hidrojen, halojen atomları kontrolsüz ve yüksek ısılı ortamda bırakıldığında termodinamiğin ikinci yasası gereği en yüksek entropili ve en basit yapıya dönüşme eğilimi gösterir

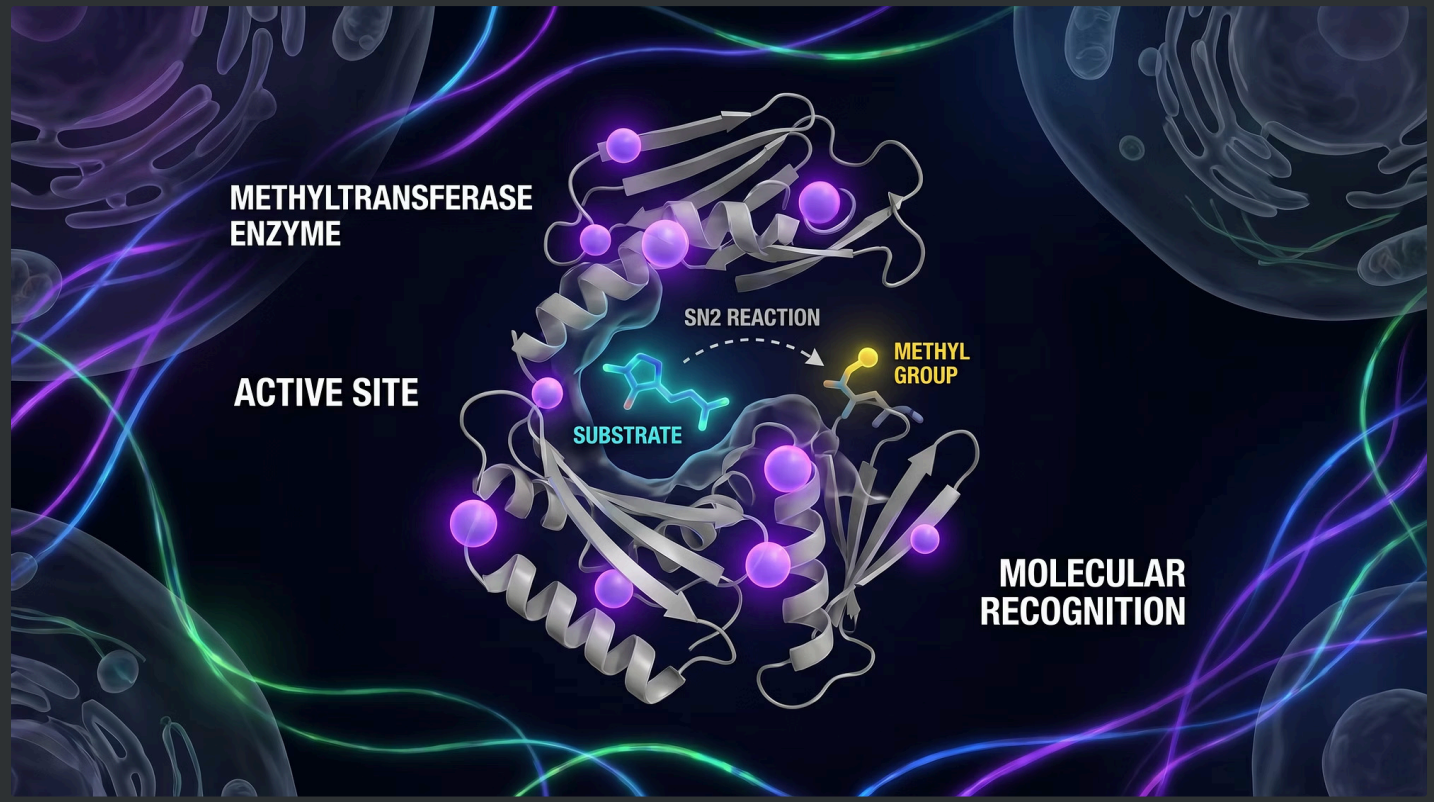
Sanat

Mavacamten ve Sotorasib gibi moleküller, aynı hammaddeden; ancak ligand tasarımı, sıcaklık kontrolü ve mikrosolvasyon yönetimiyle elde edilir

> Bu dönüşüm, fırça darbelerinin (katalizör, ligand, sıcaklık) rastgele boya dökülmesinden (kontrolsüz entropi) anlamlı bir tablo oluşturması gibidir



Hücredeki Hassasiyet: Tesadüfle Açıklanamayan Seçicilik



Laboratuvardaki kimyagerin eliminasyonu bastırmak için gösterdiği olağanüstü çaba ve hassas ayar, canlı hücresindeki biyokimyasal hassasiyetle kıyaslandığında şu sonuç ortaya çıkar:

Enzimatik Hassasiyet

Hücre içindeki enzimler (örneğin metil transferazlar), SN2 benzeri reaksiyonları laboratuvar koşullarından milyonlarca kat daha hassas bir seçicilikle gerçekleştirir

Kör Rastlantının Sınırı

Sotorasib sentezinde %99.95 saflık için ne denli ilmi müdahale gerektiği düşünüldüğünde, bu düzeyin çok ötesindeki biyokimyasal seçiciliğin kör bir rastlantıyla ortaya çıkamayacağı anlaşılır

Ders Özeti: Hassas Dengenin Dört Boyutu

SN ve E tepkimeleri arasındaki rekabet, dört parametrenin hassas dengesiyle (mizan) belirlenir:

Substrat Yapısı

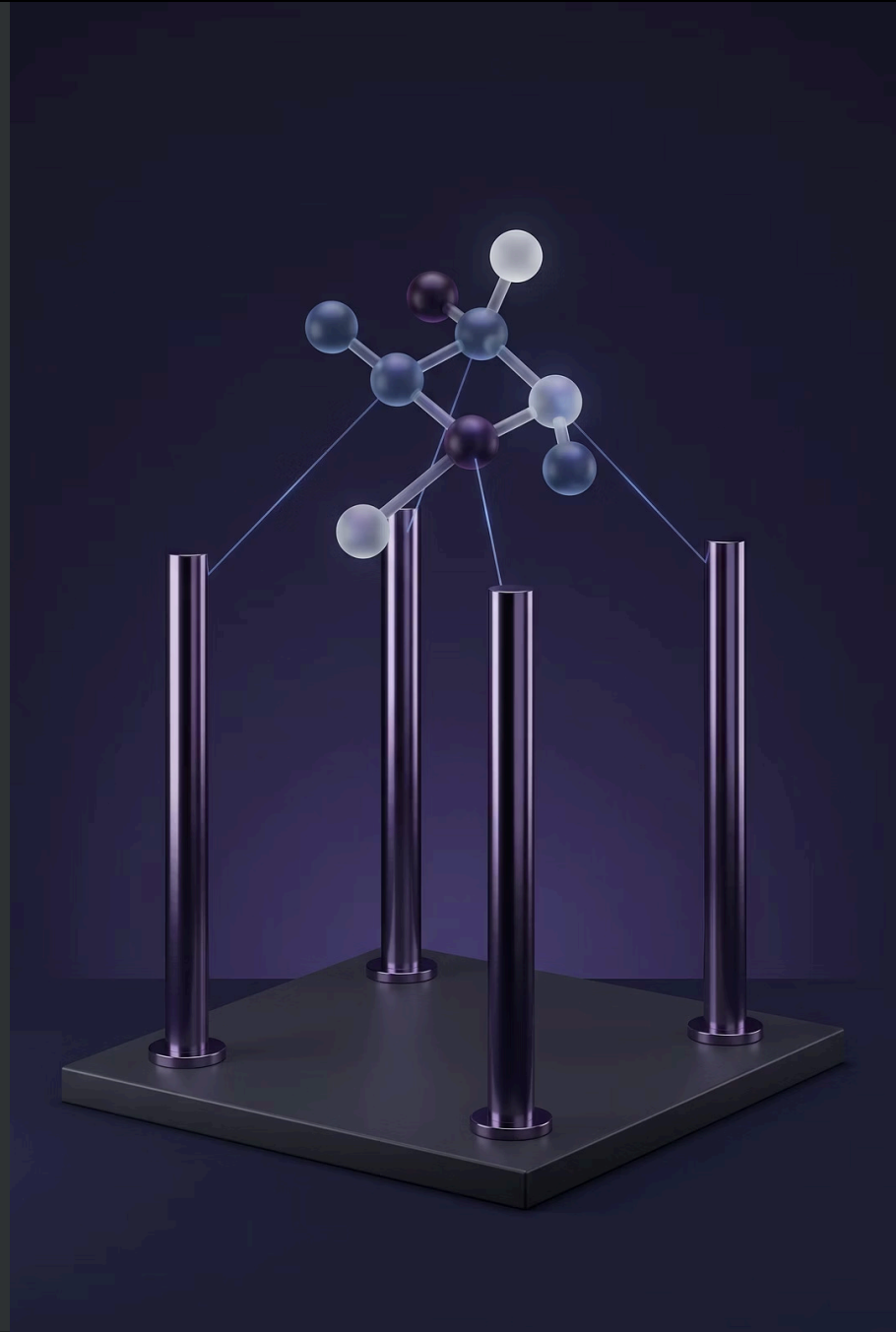
Sterik engel SN2/E2 ayrımında, karbokasyon kararlılığı SN1/E1 ayrımında belirleyicidir

Baz/Nükleofil Gücü

Güçlü bazlar E2'yi, iyi nükleofiller SN2'yi öne çıkarır; ASM bu enerji maliyetini sayısal olarak ortaya koyar

Çözücü

Tek bir su molekülü bile mekanizmayı değiştirebilir; mikrosolvasyon seçiciliği modüle eder

Sıcaklık

Entropi artışı sıcaklık yükseldikçe eliminasyonu termodinamik olarak öne geçirir